

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-265378

(43)Date of publication of application : 06.10.1998

(51)Int.Cl.

A61K 31/19

A61K 9/06

A61K 9/08

(21)Application number : 09-072135

(71)Applicant : OFUTEKUSU:KK

(22)Date of filing : 25.03.1997

(72)Inventor : MII CHI HIROAKI

NAKAMURA SHIGERU

MATSUNAGA TOMOKO

(54) THERAPEUTIC AGENT FOR ECTOCORNEA INJURY

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject medicine in forms of ophthalmic solutions and ophthalmic ointment capable of curing an ectocornea injury by including D-3- hydroxybutyric acid.

SOLUTION: This medicine contains D-3-hydroxybutyric acid or its salts as an active component. Further, the medicine contains additives such as an isotonic agent, a buffer, a stabilizer, a thickener agent and an antiseptic agent appropriately, and then is made into ophthalmic solutions or ophthalmic ointments. Salts of the D-3-hydroxybutyric acid are preferably selected from a group of a sodium salt, a potassium salt, a L-lysine salt, a L-histidine salt, a L-arginine salt, etc. The concentration of the D-3-hydroxybutyric acid or its salts in pharmaceutical aqueous solution is preferably 0.1-1000 mM. The D-3-hydroxybutyric acid has an excellent repairing action on an ectocornea injury and can give a stable and safe therapeutic agent when blended with additives.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

06.03.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 1 0 - 2 6 5 3 7 8

(43) 公開日 平成 1 0 年 (1 9 9 8) 1 0 月 6 日

| (51) Int. Cl. | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|---------------|------|--------|------------|--------|
| A61K 31/19 | ABL | | A61K 31/19 | ABL |
| 9/06 | | | 9/06 | V |
| 9/08 | | | 9/08 | V |

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 4 頁)

| | | | |
|-----------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願平 9 - 7 2 1 3 5 | (71) 出願人 | 5 9 5 1 4 9 7 9 3 株式会社オフテクス 東京都中央区日本橋浜町 2 丁目 1 7 番 8 号 |
| (22) 出願日 | 平成 9 年 (1 9 9 7) 3 月 2 5 日 | (72) 発明者 | 見市 博明 兵庫県豊岡市神美台 1 5 6 - 5 番地 株式 会社オフテクス研究所内 |
| | | (72) 発明者 | 中村 滋 兵庫県豊岡市神美台 1 5 6 - 5 番地 株式 会社オフテクス研究所内 |
| | | (72) 発明者 | 松永 倫子 兵庫県豊岡市神美台 1 5 6 - 5 番地 株式 会社オフテクス研究所内 |
| | | (74) 代理人 | 弁理士 大島 正孝 |

(54) 【発明の名称】 角膜上皮損傷治療剤

(57) 【要約】

【課題】 角膜上皮損傷に対して優れた治療効果を示す点眼液および眼軟膏の如き角膜上皮損傷治療剤を提供すること。

【解決手段】 D - 3 - ヒドロキシ酪酸またはその塩類を有効成分として含有することを特徴とする角膜上皮損傷治療剤。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 D-3-ヒドロキシ酪酸またはその塩類を有効成分として含有することを特徴とする角膜上皮損傷治療剤。

【請求項 2】 D-3-ヒドロキシ酪酸の塩類がナトリウム塩、カリウム塩、L-リジン塩、L-ヒスチジン塩およびL-アルギニン塩よりなる群から選ばれる請求項 1 記載の治療剤。

【請求項 3】 水溶液の形態にある請求項 1 記載の治療剤。

【請求項 4】 D-3-ヒドロキシ酪酸またはその塩類の水溶液中の濃度が 0.1 mM 以上 1,000 mM 未満である請求項 3 記載の治療剤。

【請求項 5】 等張化剤、緩衝剤、安定化剤、粘稠剤および防腐剤よりなる群から選ばれる少なくとも 1 種の添加剤をさらに含有する請求項 1 記載の治療剤。

【請求項 6】 点眼液または眼軟膏の剤型にある請求項 1 記載の治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、D-3-ヒドロキシ酪酸およびその塩を有効成分とする角膜上皮損傷治療剤に関する。さらに詳しくは、有効成分とともに、等張化剤、緩衝剤、安定化剤、粘稠剤および防腐剤を含有する、角膜上皮損傷に対して優れた治療効果を示す点眼液および眼軟膏の如き角膜上皮損傷治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】哺乳類の角膜は、その外側から内側に向かって順に、上皮層、ボーマン膜、実質層、デスメ膜および内皮層の 5 層から構成されている。その中でも、角膜上皮は、涙液を介して外界と直接接しており、種々の原因により障害を生じやすい。かような障害の原因としては、薬剤アレルギー、栄養欠乏、ドライアイ症候群、免疫不全、病原性微生物感染および化学用品火傷などがある。これらの障害が遷延化すると、上皮の正常な構築に悪影響を与えるのみならず、角膜の実質や内皮の構造並びに機能まで害され、角膜の透明性が失われ、視覚に重大な障害を与える結果となる。

【0003】このような角膜上皮障害に対して、従来より実施された治療法は、外界の刺激から角膜表面を保護することにより、自然に上皮が伸展する自己修復力によって欠損部の再被覆をはかる受動的なものが主流であった。一方、上皮細胞の増殖伸展を促進する医薬品として知られているものには、グルタチオンを点眼液として投与する治療法がある（臨床眼科, 21, p111, 1967年参照）。しかしながら、グルタチオン液剤は安定性が悪く、点眼時にグルタチオンの錠剤または顆粒を溶解して用いなければならず、使用法が煩雑であった。また、患者自身の血漿から調製したフィブロネクチンが上皮の再被覆に有効であるとの報告があるが（Ophthalmol., 92,

p213, 1985年, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 28, p205, 1987年参照）、安定性や抗原性に難点があるので汎用性に乏しい。

【0004】さらに、ヒアルロン酸またはその塩を有効成分とした治療法が報告されているが（特公平 7-23317 号公報参照）、涙液分泌不全を伴わない角膜上皮障害症に限定されており、ドライアイなどの涙液分泌不全を伴う角膜上皮障害症への適用を除外している。同じくヒアルロン酸含有点眼液として報告されている技術は（特開昭 60-84225 号公報参照）、ヒアルロン酸の保水性および粘性を利用して、涙液減少症や角膜潰瘍の眼疾患に対して角膜保護と角膜表面の乾燥防止、および角膜表皮の脱落阻止である。それ故、一般的な角膜上皮障害症に対して薬剤による角膜の修復力や上皮細胞の増殖・伸展などの具体的な治療効果などは記載されていない。このように、角膜上皮障害の治療法は対症療法が主体であったり、また一般性に欠けたものが殆どであり、確実に治療、改善する効果を発揮する治療法が少ない現状である。したがって、有効且つ生体安全性および製剤安定性に優れた該医薬品の開発が望まれている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、角膜上皮損傷に対して優れた治療効果を発揮する角膜上皮損傷治療剤を提供することにある。本発明の他の目的は、等張化剤、緩衝剤、安定化剤、粘稠剤および防腐剤を配合することにより、点眼液または眼軟膏として有用な角膜上皮損傷治療剤を提供することにある。本発明のさらに他の目的および利点は以下の説明から明らかになるう。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、D-3-ヒドロキシ酪酸が角膜上皮損傷に対し優れた修復力を発現し、さらに等張化剤、緩衝剤、粘稠剤、安定化剤および防腐剤を添加することにより、製剤的に安定で且つ目に安全な点眼液または眼軟膏としての角膜上皮損傷治療剤を提供し得ることを究明し、本発明を完成した。

【0007】すなわち、本発明によれば、本発明の上記目的および利点は、D-3-ヒドロキシ酪酸またはその塩を有効成分として含有することを特徴とする角膜上皮損傷治療剤により達成される。

【0008】本発明において有効成分として用いられる D-3-ヒドロキシ酪酸は、生体成分として知られており、肝臓で脂肪酸が酸化されることにより生成され、末梢組織においてエネルギー源として用いられる（レニン-アンジオテンシン系 新生物化学, 第 2 版, p625, 1993 年参照）。D-3-ヒドロキシ酪酸の医薬品としての適用は、生体蛋白異化作用亢進状態や身体に侵襲の加わった患者に対する栄養補給のための輸液配合成分としての報告がある（特開平 2-191212 号公報参照）。また本物質は、白内

障などの眼科手術用の灌流液成分として有効であるとの報告がある（米国特許第5,116,868号および米国特許第5,298,487号明細書参照）。しかしながら、本物質の角膜上皮損傷に対する治療効果および治療薬に関する報告は全く知られていない。

【0009】本発明において、有効成分の3-ヒドロキシ酪酸の化学構造式のC3位の立体配置に関しては、D-体、D、L-ラセミ体、およびL-体の一群がある。そのうち、角膜上皮損傷治療効果を最大に発揮する上でD-体が特に好ましい。また、D-3-ヒドロキシ酪酸の塩類は、好ましくはナトリウム塩、カリウム塩、L-リジン塩、L-ヒスチジン塩およびL-アルギニン塩よりなる群から選ばれる。本発明の水溶液製剤におけるD-3-ヒドロキシ酪酸またはその塩類の濃度は、患者の年齢や症状に応じて0.1mM~1,000mMの範囲にあるのが好ましい。

【0010】本発明における製剤の剤型としては、点眼液または眼軟膏による局所投与が角膜上皮損傷を治療するうえで好ましい。点眼液の投与量および投与回数は、1回につき1滴~数滴で1日数回点眼すればよい。点眼液製剤の安定性およびさし心地の良さを得るために、並びに容器開封後の内溶液の微生物汚染を避けるために、該製剤には添加物として、等張化剤、緩衝剤、安定化剤、粘稠剤および防腐剤を使用目的、剤型および容器形態に応じて適宜使用するのが望ましい。

【0011】等張化剤としては、塩化ナトリウム、塩化カリウムおよび塩化マグネシウムなどからなるアルカリまたはアルカリ土類金属塩；およびグルコース、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、およびデキストランなどの糖質が好ましく用いられる。これらは単独であるいは2種以上併用することが出来、これら等張化剤の濃度は0.5~5.0重量%の範囲が好ましい。また、本発明の水溶液の浸透圧は、等張化剤の濃度を調整して、生理食塩水を1とした場合、その浸透圧比が0.7~1.3の範囲に収まるようにするのが好ましい。

【0012】緩衝剤としては、例えばリン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸一水素カリウム、およびリン酸二水素カリウムの如きリン酸系緩衝剤、硼酸、硼酸ナトリウムの如き硼酸系緩衝剤並びにトリスアミノメタンと希塩酸およびトリスマレートと希カセイソーダ液の如きトリス系緩衝剤が好ましい。緩衝剤は0.05~1.0重量%の濃度範囲で用いるのが好ましい。本発明の水溶液のpH範囲はpH5~8であることが好ましく、pH5以下の酸性またはpH8以上のアルカリ性領域では眼刺激や眼障害を生じる可能性があるのを避けるべきである。

【0013】安定化剤としては、例えばエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム、クエン酸およびクエン酸塩が好ましく、その濃度は0.01~0.2重量%の範囲が好ま

しい。また、防腐剤としては、例えばエチルパラベン、ブチルパラベン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムおよびグルコン酸クロルヘキシジンなどが好ましく、その濃度は0.001~0.1重量%の範囲が好ましい。

【0014】粘稠剤としては、例えばグリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールおよびポリビニルアルコールなどのポリオール類、トレハロース、シュクロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびβ-シクロデキストリンなどの糖質類、カルボキシビニルポリマーおよびポリビニルピロリドンなどが用いられる。これらの粘稠剤の濃度は、目的とする製剤の粘性率によって適宜設定され、0.05~5.0重量%の範囲が好ましい。

【0015】眼軟膏の基剤としては、例えば白色ワセリンまたは流動パラフィンが好ましく用いられる。

【0016】このようにして調製された角膜上皮損傷治療剤は、家兎眼を用いたテストにより、明らかに顕著な角膜上皮細胞の修復効果、すなわち角膜上皮障害の治療促進効果を有し、製剤的にも安定で且つ目にも安全な医薬品である。また、角膜上皮損傷治療薬として知られている0.3%ヒアルロン酸製剤と比較しても、その治療効果は優れていることが判った。

【0017】

【実施例】以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

試験に供する溶液はD-3-HBAを培養液(MEM)に、5mM(溶液No.1)、20mM(溶液No.2)および40mM(溶液No.3)の濃度となるよう溶解し調製した。また、比較例1として薬剤無添加のMEM(比較液1)を用いた。比較例2としてヒアルロン酸ナトリウム(Na-HA)(平均分子量80万)を0.3重量%の濃度となるようにMEMに溶解し、調製した(比較液2)。

【0018】Hongo等の方法(Exp. Eye. Res., 54, p9-16, 1992年)に従い、成熟家兎より分離した角膜上皮細胞をプラスチックシャーレ上に均一に培養し、細胞層を作製した。次に、この細胞層を直径3mmの円形状に機械的に剥離した。剥離した細胞層をD-3-HBAを含む溶液(溶液No.1、2および3)、薬剤無添加の溶液(比較液1)およびNa-HAを含む溶液(比較液2)中にて12時間培養後、剥離部分の創傷面積を画像処理することにより計測した。各群10枚のシャーレを用いて実施された結果を表1に示す。

【0019】

【数1】

5
角膜上皮伸展率 (%) の算出方法:

$$\frac{(\text{剥離した細胞層の面積}) - (\text{被験液により縮小した剥離面積})}{(\text{剥離した細胞層の面積}) - (\text{対照液において縮小した剥離面積})} \times 100$$

6

【 0 0 2 0 】

【 表 1 】

| 溶液 No. | MEM に溶解した薬剤 および濃度 | 縮小した創傷面積率 (% ± 標準偏差) 注 1 | 角膜上皮層の 伸展率 (%) 注 2 |
|--------|------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| 1 | D - 3 - H B A, 5 m M | 5 4 . 6 ± 7 . 0 | 1 2 9 |
| 2 | D - 3 - H B A, 2 0 m M | 4 8 . 6 ± 1 0 . 2 * | 1 4 6 |
| 3 | D - 3 - H B A, 4 0 m M | 4 7 . 7 ± 5 . 3 * | 1 4 9 |
| 比較液 1 | 薬剤無添加 | 6 4 . 8 ± 8 . 1 | 1 0 0 |
| 比較液 2 | N a - H A, 0 . 3 重量% | 5 9 . 0 ± 8 . 4 | 1 1 6 |

注 1 : 細胞剥離直後の創傷面積を 1 0 0 % とする。

注 2 : 薬剤無添加の MEM (比較液 1) の角膜上皮層の伸展率を 1 0 0 % とする。

* : $p < 0 . 0 5$

【 0 0 2 1 】 表 1 の結果は、D - 3 - H B A を 2 0 m M
および 4 0 m M 含有する溶液 (溶液 No. 2 および 3)
が薬剤無添加の MEM (比較液 1) と比較して、有意に
剥離部分である角膜上皮細胞の修復を促進したことを示

す。また、D - 3 - H B A を含有する溶液 (溶液 No.
1、2 および 3) は、N a - H A 含有液 (比較液 2) と
比較しても、剥離部分である角膜上皮細胞の修復を促進
したことを示す。

20